

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 1963 — N° 4

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PARATUBERCULOSE DES PETITS RUMINANTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Mars 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Robert FLAURAUD

Né le 13 Avril 1939, à PARIS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PARATUBERCULOSE
DES PETITS RUMINANTS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA PARATUBERCULOSE
DES PETITS RUMINANTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Mars 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Robert FLAURAUD

Né le 13 Avril 1939, à PARIS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

—
1963



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeurs honoraires	M. JUNG
	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

Physique, Chimie, Pharmacie, Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie ..	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique .	LUCAM
Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores, Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale .	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la reproduction	BERTRAND
Microbiologie, Immunologie, Maladies contagieuses, Police sanitaire	JOUBERT
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation ..	JEAN-BLAIN

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MAGAT, FERNEY, RUCKEBUSCH, Agrégés.
MM. BUSSIERAS, OUDAR, VAN HAVERBEKE.

ASSISTANTS

MM. LAPRAS, LE NIHOUANNEN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur BERTOYE, de la Faculté de Médecine.
Premier Assesseur : M. le Professeur COTTEREAU, de l'Ecole Vétérinaire.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur JOUBERT, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance pour
tous les sacrifices qu'ils se sont imposés
pour moi.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

de la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COTTEREAU

Il a été pour nous, tout au long de notre scolarité, le Maître bienveillant et accueillant.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOUBERT

En reconnaissance de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

INTRODUCTION

Connue depuis la fin du siècle dernier, après quelques confusions avec la tuberculose, l'entérite paratuberculeuse bovine ou maladie de Johne a fait l'objet de nombreux travaux tant en France que dans le monde entier.

Il n'en est pas de même pour cette maladie chez les petits ruminants ; alors que dans certains pays comme l'Ecosse¹ Israël², l'Islande, des recherches importantes furent réalisées quant à l'étude histologique, au dépistage, à la prophylaxie, cette affection est pratiquement ignorée des éleveurs et même des vétérinaires en France, où elle existe cependant, comme le montrent la relation d'une enzootie dans la Somme (7) et bien avant la note de Thiery et Getas en 1935 (49).

Toute cachexie ou état diarrhéique quelconque chez le mouton ou la chèvre sont mis sur le compte du parasitisme gastro-intestinal et, bien que les traitements anthelminthiques ne donnent pas toujours les résultats espérés, les recherches ne vont pas plus loin, ce qui explique l'absence totale de références en France.

Cette étude se bornera donc à résumer l'ensemble des connaissances actuelles sur cette infection, en insistant sur les lésions, les méthodes de diagnostic et sur la prophylaxie, ceci suivant le plan classique de Nocard et Leclainche.

(1) En Ecosse : Moredun Institute, Edinburg.

(2) En Israël : Veterinary Institute, Rishon-le-Zion.

DEFINITION

Symptômes et lésions différant sensiblement de la paratuberculose bovine, nous pouvons donner la définition suivante de cette infection chez les petits ruminants :

La paratuberculose des petits ruminants est une maladie microbienne, virulente, inoculable, enzootique, spéciale aux Ruminants, due à la localisation dans la muqueuse intestinale d'une bactérie spécifique, *Mycobacterium paratuberculosis*, ou bacille de Johne.

Elle est caractérisée cliniquement par un affaiblissement progressif et une émaciation musculaire profonde de l'animal, avec quelques accès diarrhéiques et, anatomiquement, par une inflammation chronique hypertrophiante de la muqueuse intestinale, avec hypertrophie ganglionnaire.

IMPORTANCE

Il est évidemment possible de donner une idée de l'importance de cette maladie en France, mais voici les résultats des contrôles effectués dans certains pays :

— EN GRANDE-BRETAGNE :

Contrôle des ovins à l'abattoir en 1958 : 21 % furent trouvés porteurs de Bacilles de Johne ; les pertes ne furent pas calculées (38).

Pertes annuelles atteignant parfois 10 % dans les troupeaux infectés, d'après Hole et Maclay (18).

— EN ISRAËL (22) :

En 1959, vingt troupeaux sur les 110 enregistrés au Flock book national étaient infectés, ainsi que les 18 % des grands troupeaux du pays. Les pertes annuelles sur l'ensemble du pays sont évaluées à 2 %, mais à cela s'ajoutent la réduction de la production laitière, les pertes en viande ainsi que les risques de contagion et la production de réactions non spécifiques à la tuberculine chez les bovins.

— EN ALLEMAGNE (3), de nombreux troupeaux infectés ont été dépistés.

— EN ISLANDE :

Le nombre des moutons atteints est supérieur à 10 % et la paratuberculose est classée, par ordre d'importance, la troisième chez les bovins et la seconde chez les ovins, après les affections respiratoires (33. Rapport Œce).

HISTORIQUE

Dès 1830, une diarrhée tenace, sans autres précisions, est citée chez les bovins en Grande-Bretagne (38); mais la maladie n'est réellement décrite qu'en 1895, par John et Frothingam.

Quant aux petits Ruminants, Stockman (43) cite en 1909 des rapports officiels mentionnant une maladie du mouton sous le nom de « crapie », caractérisée par un amaigrissement important, une chute de la laine, une mortalité faible et par la présence d'acido-résistants à la coloration, dans les fèces. Le nom de « scrapie » fut par la suite réservé à la « tremblante ».

Cependant, la découverte en reviendrait à Vukovic, dès 1907, en Bosnie (32).

En 1915, Lange et Berge la décrivent en Allemagne (24).

En 1916, M'Fadyean et Sheather (27) étudient la transmission expérimentale chez mouton et chèvre : infection par voies buccale, sous-cutanée, intra-veineuse ; culture sur œuf en commun avec le bacille tuberculeux.

En 1932, Howarth (19) décrit en Californie une maladie du mouton semblable à la paratuberculose, mais sans aucune certitude quant à la nature du germe.

En 1935, Thiery et Gétas (49) publient une note au sujet de la paratuberculose ovine en France.

En Islande, d'après Sigurdsson (39), la maladie fut importée en 1933 avec vingt moutons venant d'Allemagne et répartis dans seize fermes ; Gislason la signala le premier en 1938, quand cinq de ces seize fermes furent trouvées infectées ; à partir de ces foyers, tout le pays fut envahi.

En Nouvelle-Zélande, d'après Chandler (6), la maladie

n'est identifiée qu'en 1952, mais était certainement présente antérieurement.

En Israël, le premier cas ne fut découvert qu'en 1958, sur une brebis examinée à l'Institut de Rishon-le-Zion (22); par la suite, l'infection fut mise en évidence dans 23 autres troupeaux et fit l'objet d'études importantes.

En France, il faut signaler l'étude entreprise par Ramisse (37).

Ainsi, bien que découverte depuis le début du siècle, cette affection ne fut mise en évidence qu'assez récemment dans les pays cités.

Synonymie

Peu connue en France, il n'y a que peu de synonymes applicables à cette maladie des petits ruminants, contrairement à celle des bovins.

On peut dire cependant que les termes de paratuberculose ou de Maladie de Johne sont préférables, car l'expression entérite paratuberculeuse indique un symptôme dominant chez les bovins, mais seulement passager chez ovins et caprins.

Le terme paratuberculose, proposé par Bang, rend compte des rapports unissant *Mycobacterium Johnei* et le bacille de Koch ; quant au terme Maladie de Johne, c'est un hommage légitime au savant suédois qui découvrit l'agent en 1895.

Répartition géographique épizootologie

D'après Rankin (38), la maladie s'est étendue mondialement grâce à l'exportation d'animaux européens ; l'Islande fut exempte jusqu'en 1933, année d'importation de moutons infectés d'Allemagne. Les zones exemptes (Guinée britannique par exemple) sont donc rares. En Irlande, que l'on prétend non infectée, il y a eu des cas, sur des animaux importés ou leur descendance.

C'est une maladie chronique, à incubation et évolution en

général prolongées, s'étendant insidieusement dans un pays ; elle se développe surtout dans les climats tempérés, les zones d'élevage intensif, de même que dans les pays tropicaux humides, mais peu dans les climats chauds et secs.

Actuellement, elle a été mise en évidence et étudiée en Europe (Grande-Bretagne, Islande, Allemagne de l'Ouest), en Amérique (Canada, Etats-Unis), au Moyen Orient et en Orient (Israël, Inde), en Nouvelle-Zélande et en France.

Espèces affectées

C'est une maladie spécifique des Ruminants et parmi ceux-ci, les seuls d'importance économique sont bovins, ovins et caprins.

Des cas d'infection naturelle ont été cités sur d'autres espèces (cerf, buffle, gnou ; lama du parc zoologique d'Edinbourg) (2), mais il y a toujours eu contact avec des bovins ou des ovins.

On a aussi trouvé des bacilles de Johne dans des ganglions mésentériques de Cheval (38), mais sans aucun trouble clinique.

Expérimentalement, les Ruminants peuvent être aussi infectés (surtout par voie buccale ou intraveineuse). Aucun animal de laboratoire n'est sensible (contrairement au bacille tuberculeux).

Mais sur des Hamsters infectés par voie orale, intraveineuse ou intrapéritonéale, on a retrouvé des bacilles dans l'intestin grêle, environ 25 semaines après l'infection [Ann Hirsch, (17)].

SYMPTOMES

La symptomatologie de cette maladie chez les petits Ruminants sera courte, car les signes cliniques présentés sont souvent peu nets ou non spécifiques.

L'incubation, mal connue, est certainement fort longue ; elle est de six mois et plus dans l'infection expérimentale [Levi (25)].

Les seuls signes vraiment constants, signalés par tous les auteurs, sont un amaigrissement progressif et une asthénie aboutissant à une cachexie complète dans un délai de quelques semaines à quelques mois. La diarrhée n'est que passagère, les fèces sont parfois moulés et vraiment liquides dans la phase terminale seulement ; la mortalité maximum se situe après la mise bas, pendant la lactation.

A la vue de ces symptômes, on comprend donc que le parasitisme soit d'abord incriminé, surtout dans les pays où la paratuberculose n'a pas encore été mise en évidence. De même, dans l'évolution, les transitions entre phases de début, d'état ou terminales, se font insensiblement.

D'autres signes ont été rapportés, mais ils n'ont en général rien de spécifique, accompagnant simplement l'état cachectique ; ils complètent cependant le tableau clinique.

De nombreux auteurs signalent une chute de la laine, qui reste accrochée aux obstacles ou s'arrache facilement à la main ; dans les cas avancés, il y a polydipsie, œdème de l'auge et pâleur de la conjonctive ; le décubitus latéral devient permanent et aboutit à la mort dans un épuisement total ; cette mortalité est cependant assez faible ; c'est en Islande, pays infecté récemment, qu'elle est la plus élevée, atteignant 10 % de la population ovine ; elle dépasse rarement 2 à 3 % dans les

autres pays. Landau, Peled et Nobel (22) signalent même une guérison clinique complète sur deux moutons ayant présenté des symptômes très nets, dans un troupeau infecté.

L'appétit reste sensiblement normal jusqu'aux derniers stades ; la température, la respiration et le pouls de même.

Levi (25), ayant infecté expérimentalement des chèvres par voie buccale, signale des excréments fétides, avec de fausses membranes et même des morceaux de muqueuse intestinale très riches en bacilles, ce qui n'a pas été encore observé dans l'infection naturelle.

On voit donc que le diagnostic clinique est pratiquement impossible, il ne peut y avoir qu'une présomption, d'où l'importance de l'examen nécropsique et encore plus du diagnostic expérimental.

LESIONS

De nombreuses divergences existent suivant les auteurs quant à l'aspect nécropsique de la paratuberculose ovine et caprine.

Voici tout d'abord une description complète des lésions dans l'infection naturelle [Landau, Peled et Nobel (22)].

Lésions macroscopiques

Dans les cas cliniques avancés, les lésions de la muqueuse intestinale sont typiques : épaissement diffus avec plis transversaux ; par ordre de fréquence décroissant, ces modifications sont situées sur l'iléum, le jéjunum et le cæcum, alors que le côlon et le duodénum sont rarement atteints, le rectum jamais.

Les ganglions lymphatiques et mésentériques sont hypertrophiés et succulents dans la moitié des cas.

Il n'existe aucune relation entre l'importance de ces lésions et le nombre de vers gastro-intestinaux présents chez certains moutons (principalement *Haemonchus contortus*).

Lésions histologiques

Elles sont pathognomoniques : accumulation de grandes cellules épithélioïdes à noyau diffus et à cytoplasme granuleux contenant des bacilles acido-résistants.

Parfois, ces cellules sont groupées en un genre de syncytium simulant des cellules géantes du type Langhans ; mais, contrairement aux découvertes de Stamp et Watt (41), il y a peu de réelles cellules géantes de Langhans (3/60) et seuls deux animaux ont présenté de la nécrose et de la calcification ; mais

dans ces deux cas était aussi présente une adénite caséuse due au bacille de Preisz-Nocard ; rien ne peut donc être attribué spécifiquement à *Mycobacterium paratuberculosis*.

Dans les premiers stades, les lésions histologiques sont cantonnées à la sous-muqueuse ; plus tard, la musculuse est envahie par les cellules épithélioïdes ; dans les cas avancés, elle contient des macrophages isolés chargés d'acido-résistants.

Ces macrophages existent aussi dans la séreuse, avec d'autres cellules inflammatoires chroniques, comme les lymphocytes, éparpillés ou formant des manchons périvasculaires. Follicules lymphatiques et plaques de Peyer sont entourés mais rarement envahis par les cellules épithélioïdes.

Dans les ganglions lymphatiques, l'infiltration des cellules épithélioïdes avec acido-résistants débute par les sinus périphériques, puis s'étend vers le hile et les follicules lymphatiques, ceci surtout dans les ganglions suivants : iléo-cæcal, mésentérique, hépatique et pancréatique.

En infectant expérimentalement des chèvres, Harding (14) fit aussi une étude minutieuse des lésions.

Conditions d'expérimentation :

— Voie d'infection :

inhalation d'un aérosol,
injection intraveineuse seule,
injection intraveineuse + absorption buccale,
absorption buccale.

— Sacrifice des animaux entre 9 et 16 mois après la date de l'infection.

— Les tissus sont fixés dans le formol à 10 %, puis inclus dans la paraffine.

— Colorations à l'haématoéosine de Ziehl-Nielsen.

— Méthode de fluorescence de Matthaei.

Les différents types de lésions sont dus à la variation de la résistance individuelle, à l'origine des souches employées, etc.

Poumons

Toutes les sections examinées présentent un certain degré d'emphysème vésiculaire ; les parois cellulaires sont souvent épaissies, ceci dû à l'infiltration par les macrophages et les lymphocytes. Les capillaires sont dilatés avec des nodules vasculaires ; il existe aussi des nodules non vasculaires, constitués uniquement par l'infiltration et la prolifération cellulaire. Une modification grave et presque aussi fréquente est le développement d'une pneumonie interstitielle sur de petites zones éparses.

Des lésions plus nettes sont constituées par un petit nodule de macrophages à cytoplasme pâle, sur les lymphatiques interlobulaires ; sur quelques nodules, début de caséification et de calcification ; quelques cellules géantes ; d'autres nodules sont entourés de fibroblastes.

Mycobacterium paratuberculosis est retrouvé par culture ; dans quelques cas, des granules pourpres furent retrouvés dans le cytoplasme des macrophages : dégénérescence ou involution du bacille ?

Foie

La lésion la plus courante est un foyer circulaire de macrophages avec une proportion variable de lymphocytes ; ces nodules sont toujours avasculaires. Souvent, les macrophages ont perdu leur membrane, ce qui donne un syncytium ; parfois le centre du nodule est occupé par une ou plusieurs cellules géantes multinucléées.

Sur un animal, une cellule de Kupffer hypertrophiée contenait des acido-résistants.

Moins fréquemment, des nodules vasculaires sont présents, et des cellules inflammatoires s'étendent le long des sinus. *Mycob. Johnei* est surtout présent dans les nodules avasculaires.

Rate

Aucune lésion n'est spécifique ; il y a parfois hyperplasie folliculaire et envahissement fibreux de la pulpe.

Rein

Il y a en général une néphrite interstitielle,, avec prédominance de lymphocytes et de macrophages.

Intestin

Les lésions débutent toujours par un agrégat de macrophages :

— parfois seuls, limités à la musculuse ou étendus jusqu'à la sous-muqueuse. Les villosités sont distendues et parfois complètement remplacées par un tissu inflammatoire ;

— parfois accompagnées de lymphocytes ; parfois, aussi, cellules géantes de Langhans ; la surface péritonéale montre souvent une réaction lymphocytaire diffuse ;

— parfois foyers caséux, nécrotiques ; dans un seul cas, des fibroblastes enkystent les lésions.

Les bacilles sont surtout nombreux dans la muqueuse, moins dans la sous-muqueuse et rares dans les lésions péritonéales.

Il n'y a aucune relation apparente entre la durée de l'infection et la gravité des lésions et peu ou pas de différence suivant les voies de pénétration.

Ganglions lymphatiques

Le mésentérique est toujours atteint, l'hépatique très souvent, les autres beaucoup moins.

— Macroscopiquement : hypertrophie et œdème ; quelques cas de lymphangite, des nodules caséux le long des vaisseaux, divers degrés de caséification, calcification et fibrose. Cette calcification est due à des germes associés.

— Microscopiquement : d'abord agrégat de macrophages à cytoplasme abondant à la périphérie, puis extension vers le centre. Présence de lésions sur des ganglions squelettiques et les amygdales (en général, quelques foyers corticaux de macrophages). *Mycobacterium Johnei* est facile à mettre en évidence à partir de ganglions.

Ainsi l'opinion de M'Fadyean, selon laquelle la maladie était strictement limitée à l'intestin et au ganglion mésentérique, et qui prévalut longtemps semble erronée ; la dissémination du bacille s'effectue apparemment à partir de l'intestin, par voie lymphatique et par la circulation veineuse porte.

D'autres lésions ont été décrites par différents auteurs : Stamp et Watt (41) signalent le comblement fréquent des glandes de Lieberkuhn, la distension des villosités et très souvent une coloration jaune intense de la muqueuse intestinale, due à la variété pigmentée de *Myco-paratuberculosis* (la plus virulente pour le mouton, d'après ces auteurs).

Rajya et Singh (35) notent, sur les animaux les plus atteints :

— De la fett nécrose, le tissu étant remplacé par du tissu œdémateux avec des dépôts crayeux ;

— De l'œdème, surtout dans la région sous-maxillaire ; des liquides péritonéal, péricardique et pleural en excès ;

— Des lésions intestinales allant de plaques congestionnées à des zones énormes de muqueuse épaissie et plissée, avec inflammation granulomateuse, infiltration de mononucléaires, desquamation de l'épithélium, pétéchies et nécrose de la muqueuse ;

— Parfois présence de thrombus veineux ; masses acido-philés avec érythrocytes, macrophages et acido-résistants ;

— Dans les ganglions, infiltration des sinus sous-capsulaires, corticaux et médullaires, par des macrophages contenant des acido-résistants, le tissu réticulé étant parfois distendu et œdémateux ;

— Une inflammation granulomateuse dans les amygdales, les parotides, les ganglions médiastinaux et hépatiques ;

— Des acido-résistants dans foie et poumon, mais sans lésion nette ;

— Sur un animal, une opacité de la cornée, avec infiltration par neutrophiles et mononucléaires.

Stewart, J. Mc Callum et Taylor (42) ont étudié les modifications humorales dans la paratuberculose des bovins et ovins et ont noté une diminution nette de certains éléments :

— Le taux d'hémoglobine, normalement situé vers 11,2 g pour 100 ml de sang, est parfois descendu jusqu'à 5,4.

— Le taux de calcium (normalement 10,7 mg pour 100 ml de sang) jusqu'à 6,26.

— Le taux de magnésium (normalement 2,65 mg pour 100 ml de sang) jusqu'à 1,39.

Mais est-ce le résultat spécifique de l'action de *Mycob. paratuberculosis* ?

DIAGNOSTIC

A cause de l'évolution de cette maladie et de son incidence souvent ignorée, l'importance du diagnostic, et surtout d'un diagnostic précoce, est évidente.

Diagnostic épizootologique

Il faut, bien sûr, tenir compte de la répartition géographique, mais celle-ci est souvent mal connue ; c'est une maladie enzootique atteignant essentiellement les adultes.

Diagnostic clinique

Nous avons vu que la symptomatologie est mal définie et prête à confusion avec le parasitisme gastro-intestinal ou la distomatose. La différenciation peut se faire par examen coproscopique, mais elle n'apporte aucune certitude quant à la maladie de Johne si les parasites sont absents. On ne peut donc tirer qu'une suspicion de l'examen clinique.

Diagnostic nécropsique

Dans certaines formes, les lésions macroscopiques sont nettes, mais il faut en général avoir recours à l'examen microscopique qui nécessite beaucoup d'attention et de nombreuses colorations pour être valable.

Et, d'autre part, pour lutter contre cette maladie, il faut un moyen de connaître l'étendue de l'infection dans un troupeau ou un pays, sur l'animal vivant, ce que va nous fournir l'expérimentation.

Diagnostic expérimental

Les méthodes sont variées et de valeur différente suivant les auteurs ; elles seront d'abord décrites, puis comparées et, par leur association, il sera possible de dépister la maladie sur une grande échelle.

Méthodes directes

Coprobactérioscopie

- Prélèvement des fèces en effectuant si possible un râclage.
- Dilution des fèces, après broyage, dans une solution saline.
- Filtration et centrifugation.
- Coloration par la méthode de Ziehl-Nielsen.

Les préparations doivent être soigneusement examinées avant de conclure négativement.

Harding (15) préconise l'examen au microscope à fluorescence pour détecter un petit nombre de bacilles ; de nombreuses observations sont positives par cette méthode, alors que la coloration de Ziehl ne donne rien (l'inverse ne se produisant jamais).

Culture

Nous verrons les modalités dans l'étude bactériologique du germe, mais elle ne présente aucun intérêt pratique, demandant des délais beaucoup trop longs.

Ces méthodes directes ne peuvent donc qu'apporter une confirmation à l'échelle individuelle, mais sont trop tardives, les bacilles n'apparaissant vraiment qu'en fin d'évolution, alors qu'un traitement n'est plus possible. D'autre part, l'absence complète des bacilles dans les fèces n'élimine pas la maladie.

Méthodes indirectes

Allergie

Ce fut la première méthode expérimentale employée ; dès 1916, M'Fadyean, Sheather et Edwards utilisent la johnine en sous-cutanée, mais l'estiment infidèle.

Hagan et Zeissig, en 1928, emploient la tuberculine ou la johnine en injection intradermique ou intraveineuse (13).

Howarth (19) injecte de la tuberculine aviaire en intraveineuse.

En France, Thiery et Getas, en 1935, après un examen microscopique, utilisent la paratuberculine pour évaluer l'importance de l'infection.

Tuberculine aviaire [méthode décrite par Landau, Peled et Nobel (22)] :

- injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine aviaire dans la paupière inférieure ;
- lecture des résultats 48 heures après, l'interprétation étant basée sur la présence et la grosseur d'un œdème plus ou moins consistant au point d'injection.

La valeur est très limitée pour des cas individuels, des réactions très nettes ne correspondant à aucune lésion à l'autopsie et vice versa.

Mais elle donne des indications valables sur une grande échelle, appliquée en Israël sur cinq troupeaux reconnus infectés et, sur quatre sains, elle donne ces résultats :

- x troupeaux infectés : 3,4 à 23,7 % de réagissants ;
- x troupeaux sains : 0 à 2,9 % de réagissants.

Johnine ou paratuberculine :

Préparée comme la tuberculine, à partir d'extraits bacillaires, elle est employée surtout en injection intra-dermique dans

la paupière ou les faces latérales de l'encolure, à la dose de 0,1 ml.

Dans la paupière, elle provoque de l'œdème et de la conjonctivite et, dans la peau, un œdème diffus.

Levi (25) prépare une solution boratée de Johnine de pH 7,3 (3 mg de johnine en poudre par ml de solution) et injecte 0,1 ml en intradermique sur chaque face de l'encolure, à intervalles de quatre semaines, ceci sur des chèvres infectées expérimentalement. De temps à autre, il emploie de la tuberculine aviaire ou bovine et classe par ordre de valeur décroissante : johnine, tuberculine aviaire, tuberculine bovine. Le phénomène d'anergie est très rare, se produisant parfois sur des chèvres proches de la mort.

L'utilisation intraveineuse de la johnine offre peu d'intérêt pratique, provoquant une réaction générale trop importante sur les animaux infectés, comme le montre l'observation de Hagan et Zeissig (13) :

— sur des agneaux infectés expérimentalement, une injection intraveineuse de johnine provoque en quelques minutes une polypnée importante de l'hyperthermie ; deux heures après, les animaux sont en décubitus latéral, deux meurent le lendemain, présentant à l'autopsie un syndrome hémorragique net, les autres resteront prostrés pendant plus d'une semaine avant de se rétablir progressivement.

Peut-être l'obtention de johnine P.P.D. permettra-t-elle d'obtenir de meilleurs résultats.

Méthodes sérologiques

Les réactions d'agglutination et de précipitation n'étant absolument pas spécifiques, il reste la réaction de fixation du complément.

Voici d'abord la méthode classique décrite par Tamarin, Nobel et Neumann (46) :

Matériel

Antigène : antigène du laboratoire de Weybridge au filtrat de *Myco paratuberculosis* croissant sur milieu synthétique sans addition d'extraits du bacille de la fièvre.

Complément : sérum de cobaye normal, conservé par dilution dans une quantité égale de la solution suivante :

acide borique	4 g
sulfate de soude	10 g
eau distillée qsp.	100 ml

le tout au réfrigérateur à 4°C.

Système hémolytique : classique : globules rouges de mouton normal avec sérum (anti-globules rouges de mouton) chauffé.

Sérum de contrôle : sérum de bovin de titre connu, sérum de mouton positif (conservés à 4°C).

Méthode

- 0,4 ml de sérum suspect, dilué au 1/2 et au 1/4, sont inactivés dans un bain-marie pendant 30 minutes.
- Addition de 0,4 ml d'antigène ; laisser le mélange à 18°C pendant une heure.
- Centrifugation.
- Addition de 1 ml de complément. Laisser à 18°C pendant une heure.
- Addition de 0,8 ml du système hémolytique. Mettre au bain-marie à 37°C pendant 30 minutes.
- Examen : les tubes ne présentant pas une hémolyse complète sont centrifugés et examinés à nouveau.

— Résultats : sur le sérum dilué au 1/2 :

Pas	d'hémolyse	→	positif + + +
25-50 %	d'hémolyse	→	suspicion à retester
75 %	d'hémolyse	→	à retester
100 %	d'hémolyse	→	négatif

Cette excellente méthode demande cependant un temps assez long pour effectuer les différentes additions et laisser les réactions s'effectuer soit au bain-marie, soit à la température du laboratoire.

Chandler (5) décrit une microfixation du complément, nettement plus rapide, utilisée en Nouvelle-Zélande.

Matériel

— *Sérum suspect* : à la réception des échantillons de sang complet, le sérum est prélevé et dilué au 1/2 pour être inactivé ; comme l'a montré Sigurdsson en 1945 (40), l'inactivation est bien effectuée à 62,5 °C, les anticorps n'étant absolument pas atteints.

— *Complément* : fourni par du sérum de cobaye mâle, à jeun depuis 24 heures et sacrifié. Sa conservation pendant 15 jours est possible à la glacière, sans dilution spéciale.

— *Système hémolytique* : c'est une solution d'hémolysine inactivée et de globules rouges de mouton normal, en suspension dans une solution salée à 6 % ou, mieux, dans une solution de sulfate de magnésium à 0,1 g 0/00.

— *Antigène* : la méthode de préparation en est décrite par Sigurdsson (40) sur un fragment d'intestin de mouton atteint, la muqueuse est prélevée puis desséchée et pulvérisée ; on procède ensuite à l'extraction saline à pH 4 puis à pH 9,5 ; on termine par la neutralisation.

Le test

— Préparation du système hémolytique, du complément, inactivation du sérum suspect, titration du complément.

— Les solutions de sérum, d'antigène, de complément, sont déposées à volumes égaux sur une lame à l'aide de pipettes formant des gouttes de 0,05 ml.

La lame est laissée une heure à la température de laboratoire.

— Le système hémolytique est ajouté à la pipette, la lame légèrement agitée est mise à l'étuve à 37°C pendant 45 minutes.

La lecture peut alors s'effectuer.

Quelles sont maintenant les valeurs respectives de ces différents tests ?

Tous les auteurs reconnaissent la fixation du complément comme la méthode de choix, mais elle nécessite évidemment plus de matériel et de manipulations minutieuses.

En Nouvelle-Zélande (5), elle est presque toujours en accord avec l'examen de l'intestin et la coprobactérioscopie.

R. Tamarin, Nobel et Neumann (45) ont effectué une étude comparative dont voici l'essentiel :

EXAMEN MICROSCOPIQUE APRÈS COLORATION AVEC EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Nombre d'anim.	Examen microscopique	Examen histologique		
		Positif	Suspect ^x	Négatif
18	Positif	14	-	4
1	Suspect	-	1	-
42	négatif	5	1	36
61	Totaux	19	2	40

Tableau N° 1 (référence N° 46)

Quelques acido-résistants ou quelques modifications histologiques sont considérés comme suspects.

EXAMEN MICROSCOPIQUE DES FÈCES ET DE LA MUQUEUSE
AVEC FIXATION DU COMPLÉMENT :

— animaux cliniquement suspects :

Nombre d'anim.	Fixation complé- ment	Examen microscopique		
		Positif	Suspect	Négatif
33	Positif	31	-	2
1	Suspect	1	-	-
5	Négatif	2	-	3
39	Totaux	34	-	5

Tableau N° 2 (référence N° 46)

L'examen des fèces dépiste 76 % des cas cliniquement suspects et trouvés infectés *post mortem*, la fixation du complément 91 % ; en combinant ces deux méthodes, on peut pratiquement arriver aux 100 %.

La réaction de fixation du complément sur les agneaux est moins claire, ayant tendance à être fugitive. Sur les animaux vaccinés (par le vaccin tué) elle est très nettement positive.

— Animaux apparemment sains :

Nombre d'anim.	Fixation complé- ment	Examen microscopique		
		Positif	Suspect	Négatif
28	Positif	24	1	3
14	Suspect	3	2	9
33	Négatif	5	1	27
75	Totaux	32	4	39

Tableau N° 3 (référence N° 46)

Comme nous l'avons vu, la fixation du complément est sûre, mais nécessite des prises de sang individuelles, un matériel et des manipulations sérieuses.

La surveillance des troupeaux et le dépistage pourront donc se faire par des méthodes allergiques et l'examen des fèces ; mais, dans un troupeau infecté, c'est par la fixation du complément que l'on pourra séparer malades et sains.

PRONOSTIC

Le pronostic médical est évidemment grave, car aucun traitement vraiment efficace n'est encore connu ; et les cas de guérison spontanée sont vraiment très rares (22).

Quant au pronostic économique, il est aussi grave ; c'est une maladie insidieuse, à longue incubation, peu spectaculaire et souvent ignorée, qui cause des pertes dans le monde entier, non seulement par la mortalité, relativement faible, mais aussi par des pertes en viande et en lait.

ETIOLOGIE

Bactériologie

Mycobacterium paratuberculosis se place dans la systématique à côté du bacille de Koch.

Ordre des Actinomycétales :

— Famille des Mycobactériacées	{	M. tuberculosis	{	pathogènes
— Genre <i>Mycobacterium</i>		B. paratuberculeux		non pathogènes

Et dans les bacilles paratuberculeux pathogènes, à côté du bacille de Johne, nous trouvons le bacille de la lèpre (B. de Hensen).

Actuellement, trois types de *Mycobacterium Johnei* sont différenciés : un type bovin croissant lentement en culture, et deux types ovins croissant encore plus lentement et dont l'un est pigmenté en jaune et semble n'exister qu'en Ecosse [Stamp et Watt (41)].

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES :

C'est un bacille acido-résistant, immobile, non cilié, non capsulé, non sporulé.

— Dans les produits pathologiques :

Petit bâtonnet de 1 à 2 μ sur 0,5 ; libre, isolé ou souvent en amas dans la muqueuse intestinale et les fèces, parfois en étoile.

— En culture :

Très polymorphe, surtout en milieu liquide : formes longues, courtes, coccies.

— Coloration :

Acido-alcool-résistant comme le bacille de Koch : coloré en rouge par la méthode de Ziehl-Nielsen, la décoloration est plus facile que celle du bacille tuberculeux ; de nombreux granules rouge foncé sont présents dans le cytoplasme.

CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES :

Culture :

— *Exigences :*

respiratoires : très aérophile (formation d'un voile)

thermiques : optimum vers 38°-39° C

nutritives : les milieux usuels sont insuffisants,
il faut ajouter des extraits bacillaires.

C'est Twort et Ingram qui mirent au point la culture du bacille de Johne par l'addition aux milieux classiques de bacille tuberculeux humain, de bacille de la fiéole ou d'extraits d'autres bacilles acido-résistants.

— *Milieux :*

+ glyciné avec des extraits de bacilles acido-résistants (surtout b. de la fiéole), découverte de Twort et Ingram.

+ m. solide à l'œuf (de Dorset),
eau-glycérine-œuf,

et soit du bacille tuberculeux tué, soit du bacille de la fiéole tué ou mieux de la tuberculine bovine.

+ m. synthétique de Sauton (à l'asparagine et à la glycérine, additionné d'extraits du b. de la fiéole).

Tous ces extraits contiennent une substance essentielle pour *Mycobacterium Johnei*, un catalyseur dont la nature exacte est encore ignorée (acide organique, vitamine ?).

A la suspension utilisée pour l'ensemencement, Taylor (48) préconise l'addition de 10 % d'acide oxalique pour inhiber les acido-résistants saprophytes.

— *Délais* :

Ils sont très longs ; sur milieux solides, de l'ordre de 6 à 8 semaines, allant parfois jusqu'à 4 mois ; sur milieu liquide, 4 à 5 semaines.

Taylor différencie les trois types de bacilles prescrits chez le mouton suivant leur délai d'apparition :

- un type semblable au type bovin, qui croît après 4 semaines,
- un autre type, toujours semblable au bovin, mais qui croît après 7 semaines,
- le type pigmenté orangé, qui n'apparaît qu'après 6 à 8 semaines.

Ruth Tamarin (44) a mis au point une culture sur lame qui semble réunir de nombreux avantages :

- approximativement 10 milligrammes de matériel virulent sont étendus entre deux plaques microscopiques,
- incubation à 37° pendant 30 minutes,
- mise en place de ces plaques dans des tubes contenant
5 % d'acide oxalique,
0,01 % de vert malachite,
- bain-marie à 37°C pendant 30 minutes,
- sans être rincées, les plaques sont mises dans les milieux choisis, auxquels on peut ajouter 2 unités par millilitre de pénicilline et de l'extrait du bacille de la fièvre,
- *examen* : la plaque est retirée du milieu, séchée, colorée et examinée. Après deux semaines, on peut observer la croissance des colonies.

Il existe une grande ressemblance entre le bacille de Johné sur plaque et le bacille tuberculeux en microculture de Price ; les granules sont cependant plus nombreux chez M. Johné ; et

les risques de confusion sont éliminés par l'inexistence de la tuberculose ovine.

L'intérêt de cette méthode est évident :

- le nombre de cultures positives en deux semaines est le même qu'en six semaines par les méthodes classiques ;
- l'examen se fait *in situ*, en mettant directement la plaque sous le microscope, ce qui élimine diverses manipulations.

— *Aspect :*

Sur lame, on obtient des cultures ponctiformes, parfois en étoiles.

Par les méthodes classiques, les colonies fines, s'entourent d'une fine pellicule blanchâtre.

Biochimie

Mycob. Johnei attaque la glycérine, est non protéolytique.

C'est un parasite strict, non saprophyte, à équipement enzymatique très réduit.

CARACTÈRES BIOLOGIQUES.

— *Pouvoir antigène, allergène :*

Ce pouvoir est assez faible, mais il y a cependant formation d'anticorps : les réactions d'agglutination et de précipitation ne sont pas spécifiques.

D'autre part, il existe des fractions antigéniques communes avec le bacille tuberculeux, ce qui rend le diagnostic allergique et sérologique infidèle chez les bovins.

— *Pouvoir toxique :*

Le pouvoir parasitaire est limité par son tropisme

- d'espèce : ruminants seuls atteints,
- d'organes : l'intestin seul permet une pullulation intense du bacille.

— *Pouvoir toxique :*

- exotoxines : aucune toxine diffusible n'a encore été mise en évidence, bien qu'on ne puisse expliquer certains troubles par la pullulation, l'action prédatrice ou les troubles fonctionnels,
- endotoxine : c'est la Johnine ou paratuberculine.

Matières virulentes :

Ce sont essentiellement les fèces, souvent accompagnés de débris de muqueuse très riches en bacilles. Il peut y avoir infection des ovins par les bovins et réciproquement.

Réceptivité :

— ESPÈCE.

Bien que les moutons semblent plus fréquemment atteints par l'infection naturelle, Landau, Peled et Nobel (22) signalent le cas d'un troupeau mixte dans lequel une chèvre développe les signes cliniques un an avant que les moutons ne soient affectés.

— RACE.

Comme pour toute affection, les races rustiques, adaptées aux conditions de leur zone d'élevage, résistent mieux.

— AGE.

La Maladie de Johne est surtout une maladie de l'adulte, les signes cliniques étant rarement observés sur des animaux de moins de deux ans.

Cross et Hughes (8) ont cependant décrit un cas très net sur un agneau mort après un amaigrissement sévère ; à l'autopsie, on découvrit non pas la parasitose intense prévue, mais des zones nécrotiques sur les ganglions lymphatiques et, après coloration de frottis, d'innombrables acido-résistants non différenciables de *M. Johnei*.

— SEXE.

La plupart des cas affectent les brebis de 3 à 5 ans, ce qui tient non au sexe en lui-même, mais au déséquilibre des femelles en production, la maladie se manifestant surtout après l'agnelage et en période de lactation.

— FACTEURS INTRINSÈQUES.

Les conditions d'entretien défectueuses, l'humidité du sol sont autant de facteurs favorisant.

Résistance du virus :

Dans certaines conditions, la survie peut être très longue dans les sols ou fumiers (parfois 7 ans).

— FACTEURS PHYSIQUES.

Le froid et l'humidité conservent *M. paratuberculosis*, qui ne résiste que 5 minutes à 65°C.

— FACTEURS CHIMIQUES.

Le bacille est détruit par les solutions suivantes :

- Lait de chaux à 10 %.
- Hypochlorite de sodium à 10 %.
- Crésyl à 4 %.
- Sulfate de fer, de cuivre, à 5 %.

Voies de pénétration. — Mode de contagion.

Dans l'infection naturelle, c'est évidemment par voie buccale que pénètre le germe ; la contagion demande cependant un contact prolongé avec l'infecté.

En bergerie, les conditions d'entretien pendant l'agnelage facilitent la dissémination dans les troupeaux puisque les agneaux nouveau-nés passent leurs deux premiers mois avec les mères, dans une humidité constante, constamment en

contact avec les produits infectés ; la séparation étant impossible, une hygiène stricte réduira la contagion.

Mais l'infection peut être congénitale et utérine [Ruth, Tamarin et Landau (45) chez le mouton ; Doyle chez la vache].

— INFECTION FŒTALE (45).

Une brebis pleine, à déviation du complément positive, fut sacrifiée ; les lésions intestinales sont typiques ; sur un fœtus de 4 mois retiré de l'utérus, on effectue des déclaques et colorations, ainsi que des cultures sur lames, à partir des ganglions lymphatiques, du foie ; et *Mycob. Johnei* fut mis en évidence.

— INFECTION DE L'UTÉRUS (45).

M. Johnei fut aussi mis en évidence dans la muqueuse utérine de quatre brebis, par examen microscopique direct ou par culture sur lame. Chez toutes, l'intestin était aussi nettement infecté, mais une seule présentait des signes cliniques, les autres n'étant positives qu'à la déviation du complément.

Ainsi donc, à la naissance, les agneaux peuvent être porteurs des germes.

Expérimentalement, toutes les voies ont été employées ; Harding (14) a infecté des chèvres par voie buccale, intra-veineuse ou respiratoire (inhalation d'un aérosol infecté).

PATHOGENIE

La maladie de Johne est une affection à incubation, puis à évolution prolongées, avec des contaminations répétées, d'où, par le faible pouvoir pathogène du germe, un affaiblissement progressif de l'organisme.

Mais comment ce germe gagne-t-il la profondeur de la paroi intestinale ?

Expérimentalement, on a pu infecter les petits ruminants par diverses voies, ce qui n'explique pas l'infection naturelle ; les auteurs ont évidemment envisagé toutes les possibilités, implantation directe dans l'intestin, bactériémie puis localisation intestinale, voire lymphatique.

Parmi les plus récents travaux, Rajya et Singh (35), après une étude nécropsique poussée, ont émis cette hypothèse.

Après ingestion de matières virulentes, l'infection se fait par voie lymphatique ; il y a invasion progressive, avec parfois communication avec le sang par le canal lymphatique (d'où la formation de foyers pulmonaires par exemple) ; il peut y avoir même invasion directe par la circulation porte (ceci grâce à un macrophage infecté, passant dans un vaisseau intrahépatique).

Se produit ensuite une inflammation de type granulomateux avec foyer initial de macrophages et accumulation de mononucléaires.

Cette théorie explique de façon satisfaisante la longueur de l'incubation et les différents foyers répandus dans tout l'organisme.

Mais comment la concilier avec les constatations de Levi (25) selon qui il y a une élimination de germes dans les fèces, non seulement pendant les signes cliniques, mais aussi pendant l'incubation ?

Ann Hirsch (16) a étudié la flore intestinale dans la maladie de Johne et son rôle possible dans la pathogénie ; chez les animaux malades, le colibacille est toujours plus abondant, surtout dans l'iléum ; sur des chèvres non infectées, il y a une flore variée avec des Gram + , alors que, sur des chèvres infectées, de nombreuses colonies pures de colibacille sont obtenues.

Mais cette modification est-elle une cause favorisante, aidant la multiplication de *M. Johnei*, par un facteur de croissance par exemple ; ou bien une conséquence, la flore devenant pathogène grâce à *M. Johnei*, et provoquant des symptômes plus graves ?

Cette pathogénie est donc encore assez floue ; il semble cependant certain qu'il y a passage des germes par la voie lymphatique et parfois le courant sanguin avant la localisation intestinale.

PROPHYLAXIE

La prophylaxie, comme le traitement, sont facilités chez les petits ruminants par l'absence de tuberculose.

Prophylaxie sanitaire

— *En milieu sain* : ce sont évidemment les mesures classiques de quarantaine et d'examen complet pour les animaux importés ; ce qui n'est pratiquement jamais fait, étant donné la présence de la maladie à peu près partout et aussi le peu d'importance qu'on lui attache, sauf dans certains pays comme l'Islande.

— *En milieu contaminé* :

Sur le plan local, l'hygiène, le drainage, l'amendement des sols, une alimentation correcte ne peuvent qu'améliorer la situation.

Sur le plan général : lors d'une cession de l'O.E.C.E. au Laboratoire Central de Weybridge, Sigurdsson (32) a tracé les grandes lignes de la lutte contre la maladie de Johne ; elle comportera deux stades :

- une étude de l'importance et de la répartition de la maladie ; la localisation des foyers se fera par le regroupement des observations cliniques ;
par des autopsies et examens des moutons à l'abattoir (examen microscopique de l'intestin, des ganglions, frot-tis de lésions, cultures) ;
- un contrôle expérimental par allergie cutanée et déviation du complément.

Il serait ainsi possible de dresser une carte de l'infection et de mettre en jeu la prophylaxie médicale.

En Islande, pendant huit à dix ans, on utilisa les moyens classiques de la prophylaxie sanitaire, avec dépistage à la tuberculine aviaire, et, pour éviter une extension perpétuelle, la multiplication des clôtures.

Avant d'employer le vaccin sur une grande échelle, il y eut de nombreuses hésitations car son efficacité n'était pas démontrée ; de plus, il provoquait des réactions allergiques et sérologiques positives, il fallait donc choisir entre lui et le dépistage avec élimination des malades (ce problème s'est d'ailleurs posé pour la tuberculose bovine à propos du B.C.G.) ; enfin, ce vaccin provoque une lésion au point d'inoculation.

Prophylaxie médicale

En Ecosse, Brotherston, Gilmour et Samuel (4) ont étudié l'immunité conférée par des vaccins buccaux ou sous-cutanés en infectant des agneaux après vaccination.

Mycobacterium Johnei est tué à 100°C pendant 30 minutes, puis mis en suspension dans de l'huile minérale contenant 0,3 % de phénol.

Ce vaccin ainsi préparé est administré :

- par la voie sous-cutanée, à la dose de 0,5 ml (correspondant à 3 à 4 mg de bacille) ;
- par voie buccale, à la dose de 6 ml.

Les animaux sont infectés par voie buccale ou intraveineuse : soit six semaines après la vaccination, soit six semaines avant.

Les conclusions de ces auteurs sont les suivantes :

- Seul le vaccin par voie sous-cutanée provoque une sensibilité à la tuberculine.
- Sur les animaux vaccinés, *Mycob. Johnei* est plus vite éliminé après infection intraveineuse.

- Sur les animaux infectés avant la vaccination, le vaccin se révèle inefficace.
- Sur les agneaux vaccinés à 2 semaines et infectés à partir de leur 3^e semaine, le vaccin ne peut prévenir l'infection des ganglions mésentériques.
- Sur les agneaux vaccinés à 2 mois et infectés à partir de leur 3^e mois, la multiplication du bacille dans l'intestin est limitée, mais les ganglions sont infectés.

L'immunité semble donc peu importante, mais la vaccination limite la multiplication du germe au moment de la primo-infection.

C'est en Islande, qui, comme nous l'avons déjà vu, fut infectée récemment, et où l'épizootie fut sévère sur la population ovine vierge, que Sigurdsson (30) mit au point son vaccin et l'expérimenta sur une grande échelle.

Un travail préliminaire détermina la dose à injecter : des doses de 0,37 à 200,0 mg de bacille tué à la chaleur, desséché sous vide, et mis en suspension dans de l'huile minérale, furent injectés à des moutons par la voie sous-cutanée.

On détermina le titre de l'anticorps fixant le complément, la dimension des lésions locales à l'injection, l'allergie cutanée à la tuberculine aviaire.

A la suite de ces travaux, il fut décidé d'utiliser 5,0 mg de bacille tué par dose.

De 1947 à 1949, dans six troupeaux infectés, la moitié des agneaux furent vaccinés (280 animaux), l'autre moitié laissée comme témoin (266).

En 1951, tous ces agneaux furent sacrifiés et examinés [16 non vaccinés étaient morts de paratuberculose pendant ces délais].

Des lésions typiques furent trouvées sur 21 individus témoins et seulement sur 4 vaccinés.

Apparemment, donc, le vaccin avait non seulement prévenu la mort par paratuberculose, mais aussi réduit le nombre de porteurs.

Après une mise au point plus complète, une deuxième expérience fut réalisée.

Préparation du vaccin

- Ensemencement à partir de deux cultures âgées de *Mycobacterium paratuberculosis* bovin [souche « Teps » et souche « 18 » du laboratoire de Mill Hill, Londres].
- Culture à la surface d'un milieu liquide de composition suivante :

Phosphate bipotassique	1,0 g
Citrate de fer	0,06 g
Sulfate de Magnésium	2,0 g
Citrate de sodium	0,5 g
Glycérol	70 ml
Asparagine	5,0 g
Bacille de la fléole desséché	0,3 g
Eau distillée	1000 ml

- Répartition de ce milieu dans des flacons d'Erlenmeyer : 200 ml de liquide par flacon de 500 ml.
- Autoclavage pendant 20 minutes sous 7 kg de pression.
- Ensemencement.
- Après 8 semaines de culture, les colonies sont récoltées, filtrées et mises dans des tubes de 20 mm de diamètre et de 170 mm de long.

Ces tubes sont remplis à moitié et immergés aux 4/5 de leur longueur dans un bain-marie à 70°C pendant une heure, puis versés dans des boîtes de Petri.

- Dessiccation à l'étuve à 40-45°C.
- Pesée. - Broyage en mortier.
- Mise en suspension, dans de l'huile minérale, de 5 ml de bacille desséché par ml.

L'huile minérale a été préalablement stérilisée à l'air chaud à 150°C pendant deux heures, puis complétée avec 0,3 % de phénol.

La stérilité de la masse bactérienne est soigneusement contrôlée.

A partir de 1950, l'expérimentation porte sur 141 fermes appartenant à quatre districts infectés ; la moitié des agneaux fut vaccinée à la dose de 1 ml en sous-cutanée et marquée à l'oreille, l'autre moitié laissée en témoin.

A chaque mort d'un agneau, l'éleveur prélevait deux portions d'intestin, les plaçait dans une solution de formol et les envoyait au laboratoire. Les moutons vivants furent examinés à la fin de chaque année.

	Nombre au départ	Nombre total de morts	Intestins		Nombre de morts par paratuberc.
			reçus	perdus	
Vaccinés	3273	1393	913	480	59
Non vaccinés	5184	2100	1689	711	722
Total	6457	3493	2602	1191	781

Tableau N° 4

Les proportions d'intestins perdus étant équivalentes, la valeur de l'ensemble est inchangée.

°	Mortalité observée		Mortalité calculée		Réduction de la mortalité par la vaccination
	vaccinés	non vaccinés	vaccinés	non vaccinés	
1950	0,6	8,2	0,8	11,9	93,3
1951	0,3	6,0	0,5	8,2	93,9

Tableau N° 5

Grâce à cette récapitulation, on peut constater une mortalité spécifique lourde chez les non vaccinés, négligeable chez les vaccinés.

La différence entre 1950 et 1951 est facilement explicable : le groupe de 1950 fut infecté par les moutons de 1948-49 parmi lesquels aucun n'était vacciné ; le groupe de 1951 était en contact avec des troupeaux en partie vaccinés.

Toutes proportions gardées, la mortalité est maxima pen-

dant les 2^e et 3^e années chez les non vaccinés, et la 5^e année chez les vaccinés.

Le seul inconvénient notable est une lésion au point d'injection qui demeure longtemps, ce qui réduit la valeur marchande de la carcasse si l'animal doit être abattu pour une cause quelconque.

Pendant les sept dernières années, environ 450.000 moutons ont été vaccinés en Islande avec d'excellents résultats. On voit donc la valeur de ce vaccin de Sigurdsson, utilisé déjà dans de nombreux pays.

TRAITEMENT

Aucune étude suivie n'a été faite jusqu'alors sur le traitement de la paratuberculose des petits ruminants. Mais il est certain que, comme chez les bovins, ce traitement ne peut être intéressant qu'au tout début de l'infection, avant la localisation intestinale.

Après l'apparition de signes cliniques, seule une amélioration est à espérer, diverses substances pouvant alors être employées :

- le sulfate de Cobalt [Michaël (29)],

- les esters phosphoriques et des catalyseurs (fer, cuivre, magnésium [Fouquet-Delaunay (12)],

- ainsi que l'hydroxide de l'acide isonicotinique.

De même, l'A.R.T. peut être envisagé, ne pouvant perturber, dans le cas des petits ruminants, la prophylaxie antituberculeuse.

Mais sur ces animaux, l'intérêt du traitement est bien faible du point de vue économique, contrairement aux bovins, et toute l'action doit se reporter sur la prophylaxie.

CONCLUSION

A la suite de ce résumé de l'ensemble des connaissances actuelles, nous pouvons donc dire que la paratuberculose des petits ruminants est une maladie insidieuse, peu connue, sauf dans quelques pays particulièrement infectés, qui doit causer des pertes graves dans le monde entier.

Nous possédons actuellement, grâce à des travaux effectués dans plusieurs pays étrangers, des données précises sur les lésions, des moyens de diagnostic précoce valables et un vaccin efficace, et l'on ne peut mieux conclure qu'en citant Sigurdsson, à la fin de son rapport, lors de la cession de l'O.E.C.E. sur la paratuberculose.

Il est souhaitable que, dans chaque pays, il soit procédé à des examens à l'abattoir pour détecter l'infection, son importance et sa répartition géographique ; ces tests devront comporter des examens macroscopiques et microscopiques et, si possible, des observations histologiques et des cultures.

Etant donné que les trois types de *Mycobacterium paratuberculosis* du mouton sont transmissibles aux bovins, il convient de prendre les précautions nécessaires pour empêcher la contamination des bovins par les moutons et inversement.

Il serait aussi utile d'entreprendre des nouvelles recherches sur ces différents types de bacilles.

Si l'infection est détectée, il convient de prendre des mesures pour la combattre, dont une vaccination qui a fait ses preuves sur une grande échelle.

Pour pouvoir comparer les différentes techniques employées dans le test de déviation du complément, un échange de sérums, provenant d'animaux dont l'état est immédiatement contrôlé par autopsie, serait souhaitable. De même, il convien-

drait aussi d'échanger des souches de *Mycobacterium Johnei*.

Toutes ces mesures lutteraient efficacement contre cette affection des petits ruminants qui, sans être un véritable fléau, cause d'importants dommages, et, d'autre part, elles feraient progresser les connaissances et la lutte contre la paratuberculose bovine.

Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
COTTEREAU.

Vu : LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
FLORIO.

Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
A.-H. HERMANN.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
BERTOYE.
PROFESSEUR
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 23 Février 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ALMEJEW (Ch.-Sch.). — Die paratuberkulose enteritis der Schöfe. *Monatsh. Vet.*, 1959, 14, 429.
2. APPLEBY (E.-C.) and HEAD (K.-W.). — A case of suspected John's disease in a llama. *J. of Comp. Path.*, 1954, 64, 52.
3. BEHRENS (H.). — Die paratuberkulose des schäfes. *Dtsch. tierärzt. Wschr.*, 1954, 62, 129.
4. BROTHURSTON (J.-G.), GILMOUR (N.-J.-L.) and SAMUEL (J. McA.). — Quantitative studies of Mycobacterium Johni in the tissues of sheep. *J. of Comp. Path.*, 1961, 71, 286.
5. CHANDLER (R.-L.). — Diagnosis of John's disease in sheep. *Veter. Rec.*, 1956, 68, 819.
6. CHANDLER (R.-L.). — John's disease of cattle and sheep in New Zealand. *Brit. Veter. J.*, 1958, 114, 30.
7. CHANDLER (R.-L.). — *New Zealand Veter. J.*, 1957, 5, 39.
8. CROSS (M.-H.) and HUGHES (L.-E.). — John's disease in a lamb. *Veter. Rec.*, 1955, 67, 864.
9. DOYLE (T.-M.). — John's disease. *Veter. Rec.*, 1956, 68, 869.
10. DOYLE (T.-M.). — John's disease. *Brit. Veter. J.*, 1953, 109, 275.
11. DUNKIN (G.-W.) and BALFOUR-JONES (S.-E.B.). — Preliminary investigation of a disease of sheep possessing certain characteristics simulating John's disease. *J. of Comp. Path.*, 1935, 48, 236.
12. FOUQUET (G.) et DELAUNEY (G.). — Phosphore et entérite paratuberculeuse. *R. de Méd. Vétér. d'Alfort.*, 1960, 6, 467.
13. HAGAN (W.-A.) and ZEISSIG (A.). — Johnin versus avian tuberculin as a diagnostic agent for paratuberculosis Johnin and avian tuberculin reactions of sheep artificially infected with John's disease. *J.A.V.M.A.*, 1929, 74, 985.
14. HARDING (H.-P.). — Experimental infection in goats with Mycob. Johni. *J. of Comp. Path.*, 1957, 67, 37.
15. HARDING (H.-P.). — The detection of Mycob. Johni by fluorescence examination. *J. of Comp. Path.*, 1957, 67, 180.
16. HIRCH (Ann.). — The aerobic intestinal flora in John's disease. *J. of Comp. Path.*, 1956, 66, 249.

17. HIRCH (Ann). — Infections of Hamsters and Rabbits with *Mycob. Johnei*. *J. of Comp. Path.*, 1956, 66, 260.
18. HOLE (N.-H.) and MACLAY (M.-H.). — The diagnosis of Johne's disease. *Vet. Rec.*, 1959, 71, 1145.
19. HOWARTH (J.-A.). — Paratuberculous enteritis in sheep caused by an acid fast organism. *J.A.V.M.A.*, 1932, 81, 383.
20. HOWARTH (J.-A.). — Paratuberculous enteritis in sheep. *Cornell Veter.*, 1937, 27, 223.
21. JOHNSTON (D.). — Johne's disease in sheep. *Veter. Rec.*, 1933, 51, 1388.
22. LANDAU (M.), PELED (D.), NOBEL (T.-A.). — Paratuberculosis of sheep in Israël : epizootiological, clinical and pathological aspects. *Refuah Veter.*, 1959, 16, 213.
23. LANDGRAF (J.). — Die Paratuberkulose des schafes. *Thèse Med. Veter., Hanovre*, 1959. (Imprim. Tierartzl. Hochschule.)
24. LANGE (W.), BERGE (R.). — *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 1915, 23, 97.
25. LEVI (M.-L.). — Experimental study of Johne's disease in goats. *J. of Comp. Path.*, 1948, 58, 38.
26. Mc EWEN (A.-D.). — Investigations on Johne's disease of sheep. *J. of Comp. Path.*, 1939, 52, 69.
27. M'FADYEAN (J.) and SHEATHER (A.-L.). — Johne's disease : the experimental transmission of the disease to cattle, sheep and goats, with notes regarding the occurrence of natural cases in sheep and goats. *J. of Comp. Path.*, 1916, 29, 62.
28. M'FADYEAN (J.), SHEATHER (A.-L.) and EDWARDS (J.-T.). — Johne's disease. *J. of Comp. Path.*, 1912, 25, 217.
29. MICHEAL (D.-T.). — Some clinical observations on Johne's disease of sheep. *Veter. Rec.*, 1946, 58, 297.
30. MUDALIAR (S.-V.). — Johne's disease (an advanced case of) in a Bellary ewe at the Liverstak research station, Hosur. *Indian Veter. J.*, 1944, 21, 98.
31. NANDA (P.-N.), SINGH (G.). — Paratuberculosis enteritis of sheep at the Missar cattle farm. *Indian J. Veter. Sc.*, 1940, 10, 276.
32. O.E.C.E. — La lutte contre la maladie de Johne chez bovins, ovins et caprins. 1956. *Rapport n° 207*.
33. O.E.C.E. — 1952. *Rapport n° 63*. Annexe B. (Importance des maladies du bétail dans les pays membres.)
34. PANDE (P.-G.). — Paratuberculosis in goats at the government cattle breeding farm, Sylhet, Assam. *Indian J. Veter. Sc.*, 1942, 12, 160.
35. RAJYA (B.-S.) and SINGH (C.-M.). — Pathologie changes in sheep with naturally occurring infections. *Am. J. Veter. Res.*, 1961, 87, 189.

36. RAJYA (B.-S.) and SINGH (C.-M.). — Studies on the pathology of Johne's disease in sheep. — Haematological observations. — Histopathological observations on the presence of and gest organisms resembling Mycob. paratuberculosis in the heart of sheep. *Indian Veter.*, J., 1959, 36, 551 et 554.
37. RAMISSE (J.). — L'entérite paratuberculeuse ovine. Relation d'une enzootie. *Rev. de Méd. Vétér.*, 1959, CX, 473.
38. RANKIN (J.-D.). — The present knowledge on Johne's disease. *Veter. Rec.*, 1958, 70, 633.
39. SIGURDSSON (B.). — A killed vaccin against paratuberculosis of sheep. *Am. J. Veter. Res.*, 1960, 80, 54.
40. SIGURDSSON (B.), VIGFUSSON (H.), THEODORS (S.). — The serological diagnosis of Johne's disease of sheep. *J. of Comp. Path.*, 1945, 55, 268.
41. STAMP (J.-T.) and WATT (J.-A.). — Johne's disease in sheep. *J. of Comp. Path.*, 1954, 64, 26.
42. STEWART (J.), Mc CALLUM (J.-W.) and TAYLOR (A.-W.). — Observations on the blood picture of Johne's disease in sheep and cattle with special reference to the magnesium content of the blood. *J. of Comp. Path.*, 1945, 55, 45.
43. STOCKMAN (S.). — Johne's disease in sheep. *J. of Comp. Path.*, 1911, 24, 65.
44. TAMARIN (R.). — The cultivation on slides of Mycob. Johnei from sheep. *Refuah Veter.*, 1960, 17, 3.
45. TAMARIN (R.), LANDAU (M.). — Congenital and uterine infection with Mycob. Johnei in sheep. *Refuah Veter.*, 1961, 18, 1.
46. TAMARIN (R.), NOBEL (T.-A.), NEUMANN (F.). — Paratuberculosis of sheep in Israël : laboratory diagnosis. *Refuah Veter.*, 1959, 16, 209.
47. TAYLOR (A.-W.). — Ovine paratuberculosis. *J. of Comp. Path.*, 1945, 55, 41.
48. TAYLOR (A.-W.). — Johne's disease - its diagnosis and control. *Veter. Rec.*, 1951, 63, 776.
49. THIERY (J.-P.) et GETAS. — Note au sujet de la paratuberculose ovine. *Bull Acad. Vétér. Fr.*, 1935, 8, 210.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	9
<i>Définition</i>	10
<i>Importance</i>	11
<i>Historique. — Synonymie, Espèces affectées</i>	12
<i>Symptômes</i>	15
<i>Lésions</i>	17
<i>Diagnostic</i>	23
<i>Pronostic</i>	32
<i>Etiologie</i>	33
<i>Pathogénie</i>	40
<i>Prophylaxie</i>	42
<i>Traitement</i>	48
<i>Conclusion</i>	49
<i>Bibliographie</i>	51
<i>Table des matières</i>	55

